

Katarzyna Kosińska

Promotor: prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik

Promotor pomocniczy: dr Piotr Lipiński

Zakład Neuropeptydów, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Badania zależności struktura chemiczna – aktywność biologiczna peptydomimetyków potencjalnie wiążących się do receptora tachykininowego-1

Receptor tachykininowy NK1 (inaczej neurokininowy) należy do receptorów sprzężonych z białkiem G (tzw. receptorów GPCR). Wraz ze swoim endogennym ligandem, substancją P (SP), receptor NK1 uczestniczy w regulacji wielu procesów fizjologicznych i patologicznych. Znana jest również rola SP i NK1R w etiologii różnych chorób. Ponadto, potwierdzono udział SP i NK1R w procesach zapalnych, immunologicznych, a także w progresji wielu nowotworów. W związku z tym szerokim udziałem w fizjologii człowieka, receptor NK1 stał się ważnym terapeutycznym celem molekularnym. Obecnie Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziło zastosowanie pięciu antagonistów receptora NK1 we wskazaniu do zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z emetogenną chemioterapią nowotworów. Liczne prace *in vitro* i *in vivo* pokazują potencjalne zastosowanie antagonistów NK1R w leczeniu nowotworów i jako wektorów radionuklidów w celowanej terapii radionuklidowej.

Celem moich badań jest otrzymanie kilkudziesięciu nowych ligandów receptora NK1 i analiza zależności aktywności biologicznej (powinowactwa do receptora NK1) od struktury chemicznej otrzymanych związków.

Na podstawie literatury oraz wcześniejszych badań syntetycznych i teoretycznych prowadzonych w Zakładzie Neuropeptydów zaprojektowano serię 64 peptydomimetyków potencjalnie wiążących się do receptora NK1, różniących się między sobą grupą N-końcową, aminokwasem aromatycznym oraz użytym łącznikiem. Synteza wszystkich zaprojektowanych pochodnych została ukończona. Syntezę przeprowadzono za pomocą technik syntezy peptydów w roztworze. Otrzymane związki oczyszczano za pomocą preparatywnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej w układzie faz odwróconych RP-HPLC. Czystość produktu i strukturę otrzymanych związków potwierdzano za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej w układzie faz odwróconych sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS) z wykorzystaniem metody jonizacji elektrorozpylania (ESI-MS).

Otrzymane związki przebadano pod kątem ich wiązalności do szczurzego receptora tachykininowego NK1. Badania przeprowadzono za pomocą metody kompetycyjnego wypierania radioliganda. Dla większości związków wartość IC_{50} lokuje się w średnim zakresie mikromolowym, co oznacza, że wykazują one jedynie umiarkowane powinowactwo do szczurzego receptora NK1. Obecnie rozpoczęto badania powinowactwa otrzymanych związków do ludzkich receptorów NK1.

Nowe pochodne przebadano także pod kątem ich aktywności cytotoksycznej za pomocą testu XTT. Zbadano wpływ działania związków na komórki nowotworowe czerniaka linii COLO679 i na komórki prawidłowe fibroblastów (BJ). W pierwszym etapie wykonano przesiewowe badanie związków w stężeniu 200 μ M. Na podstawie otrzymanych wyników dla części pochodnych wykonano dodatkową serię pomiarów w stężeniach 1-100 μ M. Niektóre z otrzymanych pochodnych cechują się selektywnym działaniem cytotoksycznym na komórki nowotworowe, w porównaniu do komórek prawidłowych.

W toku dalszych prac kontynuowane będą badania biologiczne. Otrzymane wyniki posłużą do szczegółowej analizy w celu znalezienia powiązań między aktywnością biologiczną a strukturą chemiczną. Część dotychczas uzyskanych wyników została zamieszczona w polskim zgłoszeniu patentowym i manuskrypcie wysłanym do publikacji.